



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 A61K 9/16, 9/48, 47/02, 47/26, A61J 3/06, B01J 2/14, 2/00, A23L 1/22, 1/30, 1/302, A23P 1/02, 1/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/04760</p> <p>(43) 国際公開日 1999年2月4日(04.02.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03298</p> <p>(22) 国際出願日 1998年7月23日(23.07.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/211184 1997年7月23日(23.07.97) 特願平10/52655 1998年2月19日(19.02.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) フロイント産業株式会社 (FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒169-0075 東京都新宿区高田馬場二丁目14番2号 Tokyo, (JP) 塩野義製薬株式会社(SIHOONOGI & CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 加藤久善(KATO, Hisayoshi)(JP/JP) 明 長良(MYO, Nagayoshi)(JP/JP) 田内郁男(TANAI, Ikuo)(JP/JP) 〒169-0075 東京都新宿区高田馬場二丁目14番2号 フロイント産業株式会社内 Tokyo, (JP)</p>	<p>鈴木裕介(SUZUKI, Yusuke)(JP/JP) 〒594-0071 大阪府和泉市府中町五丁目15-15 Osaka, (JP) 藤井歳郎(FUJII, Toshiro)(JP/JP) 〒665-0005 兵庫県宝塚市武庫山一丁目1-1 Hyogo, (JP) 友田宣孝(TOMODA, Noritaka)(JP/JP) 〒665-0005 兵庫県宝塚市スミレガ丘3-6-1-112 Hyogo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 平木祐輔, 外(HIRAKI, Yusuke et al.) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3F Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: SPHERICAL SINGLE-SUBSTANCE PARTICLES, MEDICINES AND FOODSTUFFS CONTAINING THE PARTICLES, AND METHOD OF PRODUCTION THEREOF

(54)発明の名称 単一物質球形粒、該球形粒を含む医薬、食品及びそれらの製造方法

(57) Abstract

A method of producing spherical particles made of an aggregate of particles containing at least 95 wt.% of a single substance, comprising the step of charging, as nuclei, crystalline particles of a single substance which is water-soluble and has a viscosity of not greater than 10 mPa.S in the form of a saturated aqueous solution, or granules obtained by granulating the crystalline particles into a rotary disc inside a processing vessel of a centrifugal rolling apparatus, spraying powder of the single substance onto the nuclei while fluidizing the nuclei by supplying slit air into the vessel and spraying a liquid such as water to produce wet spherical particles, and the fixation step for drying the wet spherical particles while spraying the aqueous solution of the single substance etc., in a liquidization bed apparatus; the

(57)要約

水溶性であり、飽和水溶液の粘度が10 mPa・s以下である単一物質の結晶粒子、又は該結晶粒子を造粒して得られる造粒物を核として遠心転動装置の処理容器内の回転円板上に仕込み、容器内にスリットエアを供給して流動化しつつ、該核に該単一物質粉末を散布し、さらに水等の液体を噴霧して湿潤球形粒を製造する工程、及び該湿潤球形粒を流動層装置で該単一物質の水溶液等を噴霧しながら乾燥する固定化処理工程とからなる、該単一物質95重量%以上を含有する粒子の集合体からなる球形粒の製造方法、及び該製造方法によって得られる球形粒、更には該球形粒を含む医薬、食品に関する発明である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	CE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国ユーゴスラヴィア	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノールウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

明 細 書

単一物質球形粒、該球形粒を含む医薬、食品及びそれらの製造方法

技術分野

本発明は、表面平滑性が高く、摩損度の低い単一種類の物質の球形粒及びその製造方法に関する。特に、本発明は、糖アルコール、塩化ナトリウム、ビタミンCなどからなり、医薬製造における造粒コーティング用や食品用として有用な球形粒及びその製造方法に関する。

背景技術

医薬用の原料として使用される球形粒は、主に徐放性製剤や腸溶性製剤のシード (seeds) として利用されている。この種の製剤用球形粒としては、例えば「NF」(National Formulary) には白糖／トウモロコシデンプンを主な原料としている「Sugar Spheres」が収載されているし、また「医薬品添加物規格」(薬添規 1998) には、精製白糖球状顆粒(フロイント産業株式会社製、商品名、ノンパレルー103)、白糖・デンプン球状顆粒(フロイント産業株式会社製、商品名、ノンパレルー101)、結晶セルロース粒(旭化成工業株式会社製、商品名、セルフィア)等が球形粒として収載されている。

これらの球形粒の原料となっている物質はいずれも球形化に適した物理化学的性質を有しており、例えば、前記商品名「ノンパレルー」の一群の球形粒の核(core)はグラニュー糖で、単斜晶系の8～12面体ではあるが、その水溶液はバインダー(結合剤)としても有効に作用することから球形化に適しているし、また前記商品名「セルフィア」は核を持たない球形粒であるが、原料成分である結晶セルロースが短い繊維であることから球形化が容易な物質である。

従来、例えば前記商品名「ノンパレルー103」の場合は、遠心転動装置(フロイント産業株式会社製、CFグラニューレーター、以下「CF装置」と略す)にグラニュー糖を仕込み、蔗糖の水溶液をバインダーとして噴霧しつつ、蔗糖の微粒子乃至微粉末を散布して核であるグラニュー糖の上にコーティングして球形に

造粒することによって製造できることが知られている。このノンパレルー 103 の場合、グラニュー糖と蔗糖は同じ化学組成であるため蔗糖 100%であるといえる。

また同様に、前記商品名「ノンパレルー 101」の場合は、CF装置にグラニュー糖を仕込み、蔗糖と澱粉（スターチ）との混合水溶液をバインダーとして噴霧しつつ、蔗糖と澱粉（スターチ）との混合物の微粒子乃至微粉末を散布して、核であるグラニュー糖の上にコーティングして球形に造粒することによって製造できることが知られている。このノンパレルー 101 の場合、蔗糖と澱粉（スターチ）との比率は 65～85%：35～15%である。

また、同様に核から造粒するものとしては、特開平 5-229961 号公報に乳糖などの水溶性物質とセルロースなどの水不溶性物質との混合物からなる直径 0.1～1mm の球形粒子とその製造方法が開示されている。

これらの球形粒は、いずれも製剤用の球形粒として使用できるものであるが、薬剤の中にはかかる球形粒の原料物質との間でメイラード反応等の褐変反応を起すものも少なくなく、したがって、そのような薬剤に対する使用に際しては、使用可能性を確認するために煩雑なテストを行うことが必要である。

たとえば、乳糖は各種薬剤との間でメイラード反応を起すことが少ない反応性の低い物質であることから製剤用球形粒の製造原料として注目されており、特開平 6-205959 号公報には、乳糖を 95%以上含有し、長径と短径との比が 1.2 以下であり、集合体として、かさ密度 0.7 g/ml 以上、安息角 35 度以下である球形粒とその製造方法が開示されている。

発明の開示

従来、薬物との反応性の少ない乳糖球形粒の場合、乳糖自体にバインダーとしての機能がないことに起因して、球形度が高く、摩損性の低い乳糖単味の球形粒を産業ベースで造ることには成功していない。

例えば、前記特開平 5-229961 号公報に開示される製造方法についてみると、乳糖と結晶セルロースとの混合比率で乳糖を 95%以上含有させると、巨視的には球形粒ではあるが、微視的に表面をみるために走査型電子顕微鏡を用い

てみると、乳糖の粉末が表面に貼り付いた凹凸状になっており、この凹凸があるために球形粒にさらに薬剤をコーティングして徐放性製剤を製造しようとする、と、摩損し易く、したがって歩留り（コーティング効率、造粒効率）の低下は免れないものであった。

同様に、特開平6-205959号公報に開示されている製造方法の場合にも、乳糖含有率を95%以上にすると微視的に球形粒の表面が粗になる現象が生起することが本発明者らによって見出されている。

また、こうした現象は添付図でもわかるとおり、乳糖以外にも当てはまり、糖アルコール、塩化ナトリウム、ビタミンCなどでは、表面が平滑で実質的に100%単一物質からなる球形粒の製造は今までできなかった。

本発明の目的は、蔗糖（又は蔗糖と澱粉との混合物）、結晶セルロース、乳糖と結晶セルロースとの混合物などを原料とした従来の球形粒における問題点を解消した、実質的に単一種の物質のみからなる新規な球形粒及びその製造方法を提供することにある。さらに、それらの球形粒を含有する食品及び医薬品を提供することにある。

本発明者らは、実質的に単一物質からなる球形粒の表面平滑性を高くし、摩損性を低くするために、更に研究を行なった結果、前記CF装置で製造した湿潤球形粒に対して流動層で単一物質水溶液を噴霧し、乾燥し球形粒の表面に固定化処理を施すという製造方法を確立し、本発明を完成した。

本発明は、つぎの各発明を包含する。

(1) 飽和水溶液の粘度が10 mPa・s以下である水溶性単一物質を95重量%以上含有する粒子を造粒してなるアスペクト比が1.2以下の球形であって、集合体のかさ密度が0.65 g/ml以上、安息角35度以下であることを特徴とする球形粒。

(2) 飽和水溶液の粘度が10 mPa・s以下である水溶性単一物質を95重量%以上含有する結晶粒子を造粒してなるアスペクト比が1.2以下の球形であって、集合体のかさ密度が0.65 g/ml以上、安息角35度以下であり、かつ摩損度1.0%以下であることを特徴とする球形粒。

(3) 前記単一物質は、糖アルコール、ビタミンC及び塩化ナトリウムからなる群より

選ばれた1種であることを特徴とする前記(1)又は(2)に記載の球形粒。

(4) 前記糖アルコールは、D-マンニトール及び／又はエリスリトールであることを特徴とする前記(3)に記載の球形粒。

(5) 前記ビタミンCは、L-アスコルビン酸及び／又はL-アスコルビン酸ナトリウムであることを特徴とする前記(3)に記載の球形粒。

(6) 前記単一物質は、キシリトールを95重量%以上含有する物質からなることを特徴とする前記(1)に記載の球形粒。

(7) 水溶性であり、飽和水溶液の粘度が10mPa・s以下である単一物質粉末を造粒して得られる単一物質造粒粒子を核として遠心転動装置の処理容器内の回転円板上に仕込み、容器内にスリットエアを供給しながら回転円板を回転させつつ、核である単一物質造粒物に対して単一物質粉末を散布しながら、水、該単一物質の水溶液及び水溶性高分子の希薄水溶液からなる群から選ばれた1種を噴霧して湿潤球形粒を製造する工程と、得られた湿潤球形粒を流動層装置で該単一物質の水溶液及び／又は水溶性高分子の希薄水溶液を噴霧しながら乾燥する固定化処理工程とからなることを特徴とする、前記(1)～(6)のいずれか1項に記載の球形粒の製造方法。

(8) 水溶性であり、飽和水溶液の粘度が10mPa・s以下である単一物質の結晶粒子を核として遠心転動装置の処理容器内の回転円板上に仕込み、容器内にスリットエアを供給しながら回転円板を回転させつつ、核である単一物質造粒粒子に対して該単一物質結晶の粉末状粒子を散布しながら、水、該単一物質の水溶液及び水溶性高分子の希薄水溶液から選ばれた少なくとも1種を噴霧して湿潤球形粒を製造する工程と、得られた湿潤球形粒を流動層装置で該単一物質の水溶液及び／又は水溶性高分子の希薄水溶液を噴霧しながら乾燥する固定化処理工程とからなることを特徴とする、前記(1)～(6)のいずれか1項に記載の球形粒の製造方法。

(9) 塩化ナトリウム結晶粒子を核として遠心転動装置の処理容器内の回転円板上に仕込み、容器内にスリットエアを供給しながら回転円板を回転させつつ、塩化ナトリウム結晶粒子に対して予め粉碎された塩化ナトリウム結晶微粒子を散布しながら、水、塩化ナトリウム水溶液及び水溶性高分子の希薄水溶液から選ばれ

た少なくとも1種を噴霧して湿潤球形粒を製造する工程と、得られた湿潤球形粒を流動層装置で乾燥することを特徴とする、塩化ナトリウムを95重量%以上含有する実質的に塩化ナトリウム結晶粒子の集合体からなる球形粒の製造方法。

(10) キシリトール結晶粒子を核として遠心転動装置の処理容器内の回転円板上に仕込み、容器内にスリットエアを供給しながら回転円板を回転させつつ、核であるキシリトールの結晶粒子に対してキシリトールの粉末を散布しながら、水、該キシリトールの水溶液及び水溶性高分子の希薄水溶液から選ばれた少なくとも1種を噴霧して湿潤球形粒を製造する工程と、得られた湿潤球形粒を流動層装置で、シエラックを含む含水エタノール又は酢酸ビニル樹脂を含む酢酸エチルのいずれかを噴霧しながら乾燥する固定化処理工程とからなることを特徴とする、実質的にキシリトール結晶粒子からなる球形粒の製造方法。

(11) 単一物質がD-マンニトール及び／又はエリスリトールであることを特徴とする、前記(7)又は(8)に記載の球形粒の製造方法。

(12) 単一物質がL-アスコルビン酸及び／又はL-アスコルビン酸ナトリウムであることを特徴とする、(7)又は(8)に記載の球形粒の製造方法。

(13) 前記(1)～(6)のいずれか1項に記載の球形粒からなることを特徴とする、食品用球形粒。

(14) 前記(1)～(6)のいずれか1項に記載の球形粒からなることを特徴とする、食品製造における造粒コーティング用球形粒。

(15) 前記(1)～(6)のいずれか1項に記載の球形粒からなることを特徴とする、医薬製造における造粒コーティング用球形粒。

(16) 前記単一物質がD-マンニトールを含有する物質であることを特徴とする、前記(15)に記載の医薬製造における造粒コーティング用球形粒。

(17) (15)又は(16)に記載の球形粒を含有することを特徴とする、医薬。

(18) 医薬成分として、塩酸フェニルプロパノールアミンを含有することを特徴とする(17)に記載の医薬。

(19) 前記医薬が顆粒剤又はカプセル剤であることを特徴とする、前記(17)又は(18)に記載の医薬。

(20) (15) 又は (16) に記載の造粒コーティング用球形粒を担体として用いることを特徴とする、医薬の製造方法。

本発明において使用される単一物質は、例えば医薬品に用いる場合は日本薬局方（以下局方と略す）の単一物質の規格（例えば第13改正局方）に適合したものが好ましいが、これに限定されるものでない。

本発明において、「単一物質」とは、純粋な単一化学物質のみならず、たとえばビタミンCとして化学的、生理学的に同種の物質として知られているL-アスコルビン酸とL-アスコルビン酸ナトリウムや、糖アルコールとして化学的、生理学的に同種の物質として知られているD-マンニトールとエリスリトールのような、互いに同種の物質であるとして知られている物質同士の混合物をも意味する。

また、「単一物質」は、前記定義の単一物質が5重量%までの量で他種の物質を含んでいるようなものをも意味している。

本発明において使用される単一物質の具備すべき特性としては、粉末状に粉碎可能な物質でなければならず、また、水溶液として使用するので、水溶性でなければならない。単一物質が結晶であると、単一物質の結晶が核の外面に張り付いて成長して球形になるため、球形粒を構成する物質の大部分は結晶構造をもったものとなる。

更に、単一物質は、その飽和水溶液の粘度が10 mPa・s 以下であることが必須であり、特に使用する単一物質の飽和水溶液の粘度は、B型粘度計で、25℃から45℃で10 mPa・s 以下であることが必須である。

以下に、各種の単一物質の飽和水溶液粘度をB型粘度計で測定した値を表1に示す。

表 1

単一物質	粘度 (mPa・s)
マンニトール	
20重量%水溶液・25℃	5.5

30重量%水溶液・45℃	4.8
L-アスコルビン酸	
24重量%水溶液・25℃	5.2
40重量%水溶液・45℃	5.5
塩化ナトリウム	
26重量%水溶液・25℃	5.3
27重量%水溶液・45℃	5.0
乳糖	
20重量%水溶液・25℃	6.3
30重量%水溶液・45℃	5.1
グラニュー糖	
67重量%水溶液・25℃	156
71重量%水溶液・45℃	150

表1の単一物質を比べると、グラニュー糖は他の単一物質より粘度が際だって高いことがわかる。

従来、グラニュー糖がバインダー（結合剤）として用いられている事例があるが、その場合のバインダーとして使用する液の粘度は、通常100mPa・s前後であり、加温した場合でも40mPa・s程度である。しかし、本発明の単一物質の水溶液に求められる粘度は低く、通常の結合剤の範疇にないことがわかる。

単一物質の例としては、糖アルコール、ビタミンC、塩化ナトリウム、乳糖などがある。とりわけ、糖アルコール、塩化ナトリウムはアルデヒド基を持たないためメイラード反応がなく、医薬の造粒コーティング用球形粒の原料として好ましい。また、同時に食品用球形粒の原料としても好ましい。

本発明において核として使用される単一物質造粒物あるいは単一物質結晶粒子は、少なくとも $500\mu\text{m}$ パスの粒径であり、特にその粒径が $300\mu\text{m}$ パス、 $150\mu\text{m}$ オンのものが好ましく用いられる。単一物質造粒物あるいは単一物質結晶粒子の粒径が大きくなると、得られる球形粒の径も大きくなる。

本発明で球形粒の製造に使用される単一物質粉末は、 $75\mu\text{m}$ パスの単一物質の結晶の粉末であり、好ましくは核となる単一物質造粒物あるいは単一物質粒子の平均粒径に対して5分の1～10分の1以下のものである。単一物質粉末は、その粒径が小さい程良好であり、単一物質の結晶の微粉末を用いることができる。具体的には、糖アルコール、ビタミンC及び塩化ナトリウムなどの微粉末が挙げられる。また、圧縮されていたり、吸湿して固まっている場合は、公知の乾式粉碎機などで $75\mu\text{m}$ 以下になるまで粉碎して用いられる。

本発明の単一物質造粒物とは、単一物質粉末を造粒して得られたものである。単一物質造粒物の製造は、水又は単一物質の水溶液を添加して造粒する方法であるため、単一物質は水溶性である必要がある。

本発明の方法に使用する造粒物は、たとえば押し出し造粒方法では、単一物質粉末をニーダーに仕込み、水又は単一物質の水溶液を加えて混練りし、押し出し造粒し、乾燥後、篩分けすることによって製造される。

また、湿式攪拌造粒方法では、攪拌造粒機（深江工業株式会社製、商品名、ハイスピードミキサー）に単一物質粉末を仕込み、水又は単一物質の水溶液を加え、攪拌造粒することによって製造される。

また、遠心流動造粒法では、遠心流動造粒機（フロイント産業株式会社製、商品名、スパイラフロー）に単一物質粉末を仕込み、水又は単一物質の水溶液を加え、遠心流動造粒することによって製造される。

また、遠心転動造粒法では、まず、ニーダーに単一物質粉末を仕込み、水又は単一物質の水溶液を加えて混練り後、パワーミルで整粒し、これを遠心転動造粒機（フロイント産業株式会社製、商品名、CFグラニューレーター）に仕込み、水又は単一物質の水溶液を加え、遠心転動造粒する。

本発明の単一物質球形粒におけるアスペクト比とは、球形粒の長軸と短軸との比であり、真球度を示す目安となるものである。そして、長軸、短軸の比は、球

形粒をスライドガラス上にランダムに置き、写真撮影し、50個の球形粒について長軸の長さ（長径）と長軸の中心から垂直に引いた短軸の長さ（短径）を各々測定し、各々について短径に対する長径の比を求め、50個の平均値で示したものである。

本発明の単一物質球形粒におけるかさ密度は、100mlのメスシリンダー（重量W）に球形粒を軽く山盛りに入れた後、摺り切り秤量した重量Wbを秤量し、 $(Wb - W) / 100$ より求めた値であり、5回測定の平均値で示される。

本発明の単一物質球形粒における安息角の測定は、特開平6-205959号公報に記載されている野上・杉原法によって行い、5回の測定の平均値で示したものである。測定器は図2に示されているように、4枚のガラス板を貼り合わせて作成されている図2に示される装置であり、該装置による安息角の測定は、A壁に沿って試料約200mlをガラス床となっているB面上にロートを使って静かに流し込み、B面の前方開口端から試料の流れ出しが始まるまで流し込みを続け、試料の流れ出しが起った時点におけるB面上の試料層の傾斜上面がB面（水平面）となす角度を分度器Cで読み取ることによって行われる。

本発明の単一物質球形粒の集合体における摩損度とは、粒子同士、あるいは粒子と器壁とが触れ合うときの衝撃によって、粒子は破壊されないが、粒子表面が摩耗する度合を数値化したものである。その測定は、容器に一定量の球形粒子を入れ、回転ないしは振動を与え、一定時間後に取り出して、摩耗によって球形粒子から剥離した粉末を、ふるいで取り除き元の重量との比を求め、パーセンテージで表すことによって行われる。

具体的な摩損度の測定の一例を示すと、球形粒重量Wt（約10g）を精密に量りとり、内径32mm×深さ65mmのステンレス製円筒容器に入れ、SPEX社製ミキサーミルを用い、1100rpmで正確に10分間振とうした後、50号（300μm）ふるいに移して、篩分け操作を行い、その残留量Ws（g）を精密に量りとり次式により摩損度を求める。

$$(Wt - Ws) / Wt \times 100 = \%$$

本発明の単一物質球形粒の製造工程で採用されている固定化处理とは、球形粒の表面を平滑にするための処理及び摩損度の改善のための処理の双方を意味している。

本発明の単一物質からなる球形粒の製造に使用できる水溶性高分子としては、ゼラチン、カゼインなどの動物系、アルギン酸、カラギーナン、ヘミセルロース、ゼインなどの植物系、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース系、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸塩、ポリビニルアルコールなどの合成系やプルランなどが例示されるが、これらに限定されるものではない。

水溶性高分子は希薄水溶液として使用される。水溶性高分子の希薄水溶液の濃度は各種の水溶性高分子のバインダーとしての結合力が弱くなるように、水溶性高分子ごとに実験的に定められる。

本発明では、5%未満の範囲で水溶性ビタミン類、解熱鎮痛剤等の種々の薬剤（薬効を有する種々の物質）から適宜選ばれた薬剤が本発明の単一物質球形粒に含まれることができる。むしろ実質的に100%単一物質球形粒としてもよい。

また、本発明では、5%未満の範囲で水溶性ビタミン類、香料などから適宜選ばれた食品や食品添加物を単一物質球形粒に含ませることができる。むしろ実質的に100%単一物質からなる球形粒としてもよい。

本発明の単一物質球形粒の製造に使用される遠心転動装置は、処理容器底部にほぼ水平に回転する平滑な回転円板と、前記回転円板を回転させる回転軸と、処理容器の内壁部と前記回転円板の円周部に位置する縁部との間に形成される環状の空隙であるスリットと、前記スリットより処理容器内にスリットエアを供給するためのスリットエア供給装置と処理容器内の被処理物（単一物質結晶又は単一物質造粒物）へ水、単一物質水溶液、水溶性高分子の希薄水溶液から選ばれた少なくとも1種を噴霧するためのスプレーノズルと被処理物へ粉末を散布する粉末散布装置とを有するものである。この装置の例としては図1に示されるフロイント産業株式会社製のCFグラニュレータ（以下CF装置と略す）がある。（但し、スリットエア供給装置は図示せず）。

上記のCF装置は造粒コーティング装置と呼ばれる範ちゅうに入るものであるが、本発明の方法で利用できる造粒コーティング装置は上記特定のCF装置に限定されず、前記基本的な構成を有する装置であれば各種の造粒コーティング装置が利用できる。CF装置を種々変形可能にする例としては、回転円板の上に立設される回転軸や、回転円板の縁部が上方に反っているタイプだけでなく水平なタイプでもよく、また、回転円板の上面は少なくとも粉体に接している部分が平滑である必要があるが、円板の中心部には突起物があってもよく、種々変形が可能なというまでもない。

本発明の流動層装置は、遠心転動装置で製造された湿潤球形粒を入れるための収納容器と、前記球形粒を流動させる流動エアを供給する流動エア供給装置と、前記球形粒に単一物質水溶液及び／又は水溶性高分子溶液の希薄水溶液を噴霧するためのスプレーノズルとを有するものであり、例えば、フロイント産業株式会社製、商品名、「フローコーター」（以下「FL装置」と略す）が使用可能である。この装置は流動層造粒コーティング装置の範ちゅうに入り、本発明では前記の基本的な構成を有する装置であれば前記の特定のFL装置に限定されず、通気部を有する回転円板を備えた流動層装置（例えばフロイント産業株式会社製のローターコンテナを備えたFL装置や遠心流動造粒コーティング装置、商品名「スパイラフロー」）など種々のものを用いることができる。

本発明の単一物質球形粒の製造に使用される遠心転動装置において噴霧する液は、水単独でもよいが、所望により少量の水溶性高分子を溶解させてもよいし、単一物質水溶液、又はこれらに着色剤等を少量添加したものであってもよい。しかし、通常は水単独の使用が好ましい。

次に本発明の単一物質球形粒製造方法を図1に示したCF装置を参照しながら説明する。

図中、符号1は造粒容器、2は回転円板、2aは円板縁部、3は回転軸、4はスリット、4aはスリットエア、5はエアチャンバー、6は除湿装置、7は熱交換器、8は単一物質粉末、9は散布装置、10は噴霧用液、11はタンク、12は流量ポンプ、13はスプレーノズル、14は噴霧用エア、15は製品排出

図 1 の C F 装置では、図示しないモーター等の駆動機構によって回転軸 3 を回転し、回転円板 2 を回転させながら、スリットエア用空気 1 7 が除湿装置 6、熱交換器 7、エアチャンバー 5 を通ってスリットエア 4 a としてスリット 4 から造粒容器 1 内に供給され、単一物質造粒物（あるいは単一物質粒子）が回転円板上に仕込まれる。

同時に単一物質粉末 8 が散布装置 9 よりスリットエア 4 a の吹き出し縁部 2 a 付近に散布されて、これが単一物質造粒物（あるいは単一物質）と混合され、同時に噴霧用液 1 0 がタンク 1 1 よりスプレーノズル 1 3 を経てスリット 4 近傍の単一物質造粒物（あるいは単一物質）に噴霧され、造粒が行われて湿潤単一物質球形粒が製造される。

このようにして製造された湿潤単一物質球形粒は、ついで図示していない F L 装置に送られ、そこで流動用エアによって流動化された状態で単一物質水溶液等の液体の噴霧条件下にコーティングと乾燥が行われる固定化処理が施されて最終製品である前記物性を備えた単一物質球形粒が製造される。

本発明の医薬の形態としては、その内部に上記球形粒を含有する限りにおいて、製剤化可能なすべての剤形があり得るが、好ましくは、顆粒剤又は該顆粒剤を内包するカプセル剤である。

球形粒の含有割合は、それを用いる製剤の種類によって異なるが、例えば、顆粒剤の場合には、通常、製剤全体に対して、約 5 ～ 9 0 重量%、好ましくは約 2 0 ～ 7 0 重量%である。

用いる球形粒としては、薬物との安定性等の点から、球形粒を構成する単一物質が D-マンニトールを主原料として他の成分、例えばキシリトール、エリスリトール等の糖アルコールを含有するものであってもよい。

医薬活性成分は、球形粒の内部又は外部のいずれに存在してもよいが、好ましくは外部に存在する。

医薬活性成分としては、例えば、解熱鎮痛剤、鼻炎薬、循環器系薬、消化器系薬、抗生物質、化学療法剤、ビタミン剤、麻薬性鎮痛薬、ホルモン剤、抗うつ薬、抗炎症薬、抗精神薬等が例示され、具体的には塩酸フェニルプロパノールアミン、アスピリン、イブプロフェン、インドメタシン、フェニトイン、アセトアミノフ

エノン、エテンザミド、モルヒネ、ニフェジピン、フェノバルビタール、セファレキシン等が例示される。

次に本発明医薬品の代表的な製法を説明する。まず球形粒の表面に、所望により結合剤の存在下、医薬活性成分を含有する粉末又は液状物質をコーティングして主薬相を形成させ、素顆粒を調製する。その際コーティング方法としては、攪拌造粒、遠心転動造粒、流動層造粒、通常型又は通気型コーティングパン等が例示される。

次に、該素顆粒を適宜、表面処理することにより顆粒剤が得られる。この際、徐放性タイプのもので得たい場合には、表面処理の方法として、例えば、所望により撥水性物質を含有する物質を粉末コーティングしたりした後、徐放性ポリマーによりフィルムコーティングを施す等の操作を行えばよい。

該撥水性物質としては、例えば、硬化ヒマシ油などの硬化グリセリン脂肪酸エステル類、ステアリン酸類等の高級脂肪酸類、ステアリン酸マグネシウム等の高級脂肪酸金属塩類、ステアリルアルコール等の高級アルコール、カルナバロウ等のワックス類等が例示される。

徐放性ポリマーとしては、エチルセルロース、メタアクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー（オイドラギッドRS）、セラック、高重合度ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ塩化ビニル、セルロースアセテート、ポリウレタン、テトラフルオロエタン、ポリスチレン、ポリプロピレン、乳酸重合体、ヒドロキシエチルメタアクリレート、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリアミド、ポリアクリロニトリル、ポリカルボン酸、シマノマクリレート重合体などが例示される。

なお、図面番号は次のものを示す。1：造粒容器、2：回転円板、3：回転軸、4：スリット、5：エアチャンバー、6：除湿装置、7：熱交換器、8：単一物質粉末、9：散布装置、10：噴霧用液、11：タンク、12：定流量ポンプ、13：スプレーノズル、14：噴霧用エアー、15：製品排出装置、16：ステーターカバー、17：スリットエアー用空気

図2は、単一物質球形粒の安息角の測定法を説明する図である。

図3は、電子顕微鏡で観察した本発明で用いられる粉末単一物質（粉末Dーマンニトール）の表面状態を示す写真である。

図4は、電子顕微鏡で観察した固定化処理を行わない単一物質（Dーマンニトール）球形粒の表面状態を示す写真である。

図5は、電子顕微鏡で観察した本発明の単一物質（Dーマンニトール）球形粒の表面状態を示す写真である。

図6は、電子顕微鏡で観察した固定化処理を行わない単一物質（Lーアスコルビン酸）球形粒の表面状態を示す写真である。

図7は、電子顕微鏡で観察した本発明の単一物質（Lーアスコルビン酸）球形粒の表面状態を示す写真である。

図8は、電子顕微鏡で観察した本発明の単一物質（塩化ナトリウム）球形粒の表面状態を示す写真である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1

攪拌造粒機（深江工業株式会社製、商品名、ハイスピードミキサーFS-25）の造粒容器にDーマンニトール粉末を3kg仕込み、Dーマンニトールの20重量%水溶液を加えつつ、アジテーターとチョッパーを回転しながら攪拌造粒を行い、終了後、造粒物を取り出した。この造粒物を乾燥後、 $355\mu\text{m}$ から $500\mu\text{m}$ に篩別して、球形造粒用の核として使用するDーマンニトール造粒物を得た。

次に、遠心転動造粒装置（フロイント産業株式会社製、商品名、CFグラニュー

レーターCF-360、以下CF装置と略す)の造粒容器に、核として前記のように得られたD-マンニトール造粒物を1kg仕込み、スリットエアーを供給しながら、回転円板を180rpmで回転させた。続いて、平均粒径 $7.4\mu\text{m}$ のD-マンニトール粉末1kgを $25\text{g}/\text{min}$ の供給速度でD-マンニトール造粒物に散布しつつ、D-マンニトール20重量%水溶液400mlを $0.8\text{kg}/\text{cm}^2$ の圧力を加えながら、噴霧造粒し、湿潤状態のD-マンニトール球形粒を得た。

次に、得られた湿潤球形粒を流動層造粒装置(フロイント産業株式会社製、商品名、フローコーターFL-5、以下FL装置と略す)の造粒容器に入れ、 60°C で乾燥しながら、D-マンニトールの20重量%水溶液1kgを $40\text{ml}/\text{min}$ の速度で噴霧コーティングした。こうして $500\mu\text{m}$ から $710\mu\text{m}$ のD-マンニトール球形粒が84.5%の収率で得られた。

この球形粒のアスペクト比は1.09であり、集合体としてのかさ密度は $0.70\text{g}/\text{ml}$ 、安息角は31度であった。また、この球形粒の表面は図5で示すとおり、平滑であり、摩損度は0.27%であった。

実施例2

D-マンニトール粉末2kgをニーダーに仕込み、水200gを加えて15分間練り合わせた後、4mmスクリーンを付したパワーミルを用いてほぐし、湿潤粉末を得た。この湿潤粉末をCF装置に仕込み、200rpmで回転し、水70mlを $5\text{ml}/\text{min}$ の速度で噴霧造粒した。これを乾燥後、 $212\mu\text{m}$ から $355\mu\text{m}$ 篩過して球形造粒用の核としてD-マンニトール造粒物を得た。

核としてD-マンニトール造粒物($355\mu\text{m}\sim 500\mu\text{m}$)の代わりに前記D-マンニトール造粒物($212\mu\text{m}\sim 355\mu\text{m}$)を用いた他は実施例1と同様に操作したところ、 $300\mu\text{m}$ から $500\mu\text{m}$ のD-マンニトール球形粒が80.2%の収率で得られた。

この球形粒のアスペクト比は1.10であり、かさ密度は $0.72\text{g}/\text{ml}$

実施例 2 で得られた核である D-マンニトール造粒物 ($212\mu\text{m} \sim 355\mu\text{m}$) 1kg を CF 装置に仕込み、スリットエアーを供給しながら、 180rpm で回転円板を回転させた。続いて、平均粒径 $7.4\mu\text{m}$ の粉末 D-マンニトール 1kg を $25\text{g}/\text{min}$ の供給速度で核に散布しつつ、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達株式会社製、商品名、HPC-L) 1 重量% 水溶液 240ml を $0.8\text{kg}/\text{cm}^2$ の圧力を加え、 40 分間、核に噴霧造粒した。これを乾燥し、篩別して D-マンニトール湿潤球形粒を得た。

次に、得られた湿潤球形粒を FL 装置の造粒容器に入れ、 60°C で乾燥しながら、D-マンニトールの 20 重量% 水溶液 1kg を $40\text{ml}/\text{min}$ の速度で噴霧コーティングした。こうして $300\mu\text{m}$ から $500\mu\text{m}$ の D-マンニトール球形粒が 78.5% の収率で得られた。

この球形粒のアスペクト比は 1.15 であり、かさ密度は $0.71\text{g}/\text{ml}$ 、安息角は 33 度であった。得られた球形粒の表面は図 5 と同様に平滑であり、摩損度は 0.35% であった。

実施例 4

予め CF 装置の造粒容器内にスリットエアーを供給しながら、 $180\mu\text{m}$ から $355\mu\text{m}$ に篩過した結晶ビタミン C (L-アスコルビン酸) 500g を核として CF 装置の回転円板上に仕込み、 200rpm で回転円板を回転させた。続いて、平均粒径 $21.4\mu\text{m}$ の粉末ビタミン C (L-アスコルビン酸) 1550g を $60\text{g}/\text{min}$ の供給速度で核に散布しつつ、水を $0.8\text{kg}/\text{cm}^2$ の圧力で $10\text{ml}/\text{min}$ の速度で核に噴霧造粒し湿潤球形粒を得た。

この湿潤球形粒を FL 装置に仕込み、 60°C で流動乾燥した。乾燥終了後、同一の流動条件下にビタミン C (L-アスコルビン酸) 20 重量% 水溶液 800g を $40\text{ml}/\text{min}$ の速度で噴霧、乾燥してコーティングした。こうして $355\mu\text{m}$ から $600\mu\text{m}$ の実質的に 100% ビタミン C (L-アスコルビン酸) のみからなる球形粒が 75% の収率で得られた。この球形粒のアスペクト比は 1.10 であり、集合体としてのかさ密度 $0.86\text{g}/\text{ml}$ 、安息角は 31 度であった。得られた球形粒の表面は図 7 に示すように平滑であり、摩損度は 0.46% であった。

実施例 5

75 μm の篩いを通過した粉末ビタミンC（L-アスコルビン酸ナトリウム結晶）1 kgに10重量% HPC-L水溶液100 mlを加え、ニーダーで練り合わせてた後、0.5 mmのスクリーンで押し出し造粒し、乾燥し、整粒し、篩いを用いて粒径500 μm から710 μm のビタミンC（L-アスコルビン酸ナトリウム）造粒物を得た。

予めCF装置の造粒容器内にスリットエアーを供給しながら、前記ビタミンC造粒物（L-アスコルビン酸ナトリウム）500 gを核としてCF装置の回転円板上に仕込み、200 rpmで回転円板を回転させた。続いて、平均粒径21.4 μm の粉末ビタミンC（L-アスコルビン酸ナトリウム結晶）1000 gを60 g/minの供給速度で核に散布しつつ、水を0.8 kg/cm²の圧力で10 ml/minの速度で核に噴霧造粒し湿潤球形粒を得た。

この湿潤球形粒をFL装置に仕込み、60℃で流動乾燥した。乾燥終了後、同一の流動条件下にビタミンC（L-アスコルビン酸ナトリウム）20重量%水溶液800 gを40 ml/minの速度で噴霧、乾燥してコーティングした。

こうして710 μm から1000 μm の実質的に100%ビタミンC（L-アスコルビン酸ナトリウム）のみからなる球形粒が82%の収率で得られた。この球形粒のアスペクト比は1.09であり、かさ密度0.80 g/ml、安息角は31度であった。得られた球形粒の表面は図7と同様に平滑であり、摩損度は0.39%であった。

実施例 6

予めCF装置の造粒容器内にスリットエアーを供給しながら、300 μm から500 μm に篩過した塩化ナトリウム結晶1000 gを核としてCF装置の回転円板上に仕込み、200 rpmで回転円板を回転させた。続いて、平均粒径25.7 μm の予め粉碎された塩化ナトリウム粉末1200 gを60 g/minの供給速度で核に散布しつつ、水を0.8 kg/cm²の圧力で10 ml/minの速

が75%の収率で得られた。この球形粒のアスペクト比は1.10であり、かさ密度1.09 g/ml、安息角は31度であった。得られた球形粒の表面は図8に示すように平滑であり、摩損度は0.46%であった。

実施例7

遠心転動造粒装置(CF-360)を使用し、スリットエアを供給しながら、355~500 μ mのD-キシリトール結晶300 gを仕込み、160~200 rpmで回転円板を回転させた。次いで、平均粒径25.7 μ mの粉碎D-キシリトール2400 gを30 g/minの速度で散布しつつ、1.0 kg/cm²の圧力でD-キシリトール50%水溶液を5 ml/minの速度で噴霧し、造粒した。

得られた湿潤球形粒を流動層造粒装置(FLO-5)に入れ、60℃で乾燥した。次いで、この球形粒200 gを流動層造粒装置(FLO-MINI)に入れ、5重量%シエラックエタノール/水溶液80 gを4 ml/minの速度で噴霧コーティングした。710~1000 μ mの球形粒が82.0%の収率で得られた。この球形粒の長径/短径比は1.09であり、かさ密度は0.710、安息角は31°である、走査型電子顕微鏡で表面を観察したところ、良好な表面平滑性を有していた。

比較例1

実施例7で使用したD-キシリトール水溶液の代わりに5重量%のHPC-L水溶液を使用した以外は実施例7と同様の方法で造粒した。得られた造粒物は、長径/短径比が1.2以上であり、目的とする球形粒は形成されなかった。

比較例2

実施例7で得られた湿潤球形粒を流動層造粒装置FLO-5に入れ、60℃で乾燥した。この方法により710~1000 μ mの球形粒が83.2%収率で得られた。この球形粒の長径/短径比が1.09であり、かさ密度は0.706 g/ml、安息角は31°であった。得られた球形粒の表面は平滑とは言いがたく、数10 μ mオーダーの粉末が付着した状態であった。また、室内で数時間放置しておくと、D-キシリトールの吸湿性が高いことから凝集が起こっていた。

実施例8

比較例 2 で得られた球形粒 200 g を流動層造粒装置 (FLO-MINI) に入れ、6 重量% ツェインエタノール/水溶液 66.7 g を 5 ml/min の速度で噴霧コーティングした。710~1000 μ m の球形粒が 82.2% 収率で得られた。この球形粒の長径/短径比が 1.09 であり、かさ密度は 0.715 g/ml、安息角は 31° であり、走査型電子顕微鏡で表面を観察したところ、結晶は見えず平滑であった。また、室内で放置しても凝集は起こらなかった。

実施例 9

比較例 2 で得られた球形粒 200 g を流動層造粒装置 (FLO-MINI) に入れ、5 重量% ポリ酢酸ビニル酢酸エチル溶液 80 g を 4 ml/min の速度で噴霧コーティングした。710~1000 μ m の球形粒が 81.4% 収率で得られた。この球形粒の長径/短径比が 1.09 であり、かさ密度は 0.714 g/ml、安息角は 31° であり、走査型電子顕微鏡で表面を観察したところ、結晶は見えず平滑であった。また、室内で放置しても凝集は起こらなかった。

比較例 3

比較例 2 で得られた球形粒 200 g を流動層造粒装置 (FLO-MINI) に入れ、5 重量% HPMC 水溶液 80 g を 4 ml/min の速度で噴霧コーティングした。710~1000 μ m の球形粒が 80.3% 収率で得られた。この球形粒の長径/短径比が 1.09 であり、かさ密度は 0.716 g/ml、安息角は 31° であり、走査型電子顕微鏡で表面を観察したところ、結晶は見えず平滑であった。しかし、室内で放置すると凝集が起こっていた。

実施例 10

実施例 1 で得られた D-マンニトール球形粒 3 kg を遠心流動造粒装置 (CF 360 型、フロイント産業 (株)) に仕込み、スリットエアーを供給しながら回転円盤を 200 rpm で回転させた。続いて塩酸フェニルプロパノールアミンの粉末 2.7 kg を徐々に散布しながら、エチルセルロースの 2% エタノール溶液を 4~6 g/min の速度でスプレーして被覆造粒し、素顆粒を得た。次に該素顆粒 5 kg を流動層造粒装置 (WSG 5 型 (株) 太川原製作所) に仕込み、5

配合して調製した15%濃度のコーティング液を、15 g/minの速度でスプレーした後、60℃で5時間キュアリングを行うことにより徐放性顆粒剤を得た。

比較例 4

実施例1で得られた湿潤球形粒をFL装置に仕込み、60℃で乾燥して、500 μmから710 μmのD-マンニトール球形粒を81.8%の収率で得た。この球形粒のアスペクト比は1.09であり、かさ密度は0.69 g/ml、安息角は31度であった。図4に示すように、得られた球形粒の表面には、数十μmオーダーの粉末が付着していた。また、表面平滑性が乏しいことに由来して摩損度が大きく11.3%であった。

比較例 5

実施例2で得られた核であるD-マンニトール造粒物(212 μm~355 μm) 1 kgをCF-360に仕込み、スリットエアーを供給しながら、180 rpmで回転円板を回転させた。続いて、平均粒径7.4 μmの粉末D-マンニトール1 kgを25 g/minの供給速度で散布しつつ、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達株式会社製、商品名、HPC-L) 5重量%水溶液240 mlを0.8 kg/cm²の圧力を加え、40分間、噴霧造粒した。

できあがった湿潤粒子は核に付着しなかった粉末が多く、粗大粒が多くあった。この粒子のアスペクト比は1.2以上であり、目的とする球形粒は得られなかった。

比較例 6

実施例4で得られた湿潤球形粒をFL装置に仕込み、60℃で乾燥した結果、355 μmから600 μmの球形粒が73%の収率で得られた。この球形粒のアスペクト比は1.10であり、集合体としてのかさ密度は0.81 g/ml、安息角は31度であった。

図6に示すように、球形粒の表面状態は数十μmの粉末ビタミンC(L-アスコルビン酸)が付着した状態であり、表面平滑性に乏しく、摩損度は10.4%と大きなものであった。

比較例 7

実施例6の水の代わりにHPC-Lの5重量%水溶液を使用した以外は実施例

6と同様な方法で造粒したところ、できあがった造粒物のアスペクト比が1.2を越えており、目的とする球形粒はできなかった。

実施例6と比較例7とを比べると、HPC-Lなどの水溶性高分子をバインダー（結合剤）として用いると、水溶性高分子の結合力の強さが障害になって、球形粒が形成されない結果になった。

また、実施例6と比較例7の比較から、水の代わりにHPC-Lなどの水溶性高分子を用いる場合は、水溶性高分子のバインダー（結合剤）としての結合力が弱くなるように、水溶性高分子は希薄水溶液として用いる必要があることが分かる。このような水溶性高分子の希薄水溶液の濃度は、各水溶性高分子ごとに実験的に求めることができる。

試験例1

各種添加剤について、球形粒用原料としての適合性をさらに検討するために、塩酸フェニルプロパノールアミンとの配合性を熱分析法により求めた。結果を表2に示す。

表 2 (単位：℃)

添 加 剤		T
薬物のみ（10mg混練）		229.9
実 施 例	D-マンニトール	228.2
	キシリトール	215.3
参 考 例	乳 糖	171.3
	結晶セルロース	218.3
	コメシロイ	126.1

精 製 白 糖	1 4 3 . 8
---------	-----------

測定条件：

- (1) 薬物及び添加剤を 5 m g ずつ混合（混練処理）
- (2) 測定温度：2 5 °C → 2 5 0 °C
- (3) 昇温速度：5 °C / 分
- (4) T：急激な熱分解開始温度

塩酸フェニルプロパノールアミンとの相互作用が小さい球形粒の原料としては、従来タイプ（参考例）よりも本発明用（実施例）の添加剤の方がよく、中でもD-マンニトールを併用した場合には、薬物単独の場合と比べて、ほとんど熱分解開始温度の低下が認められないことが判明した。

試験例 2

医薬活性成分として塩酸フェニルプロパノールアミンを含有する本発明顆粒について、保存安定性を調べた。本発明顆粒としては、実施例 7 で得られたマンニトール球形粒含有のものを、また対照としては結晶セルロース球形粒含有のものをそれぞれ使用した。結果を表 3 に示す。

表 3

球形粒の成分	保存条件	ΔE	外 観
結晶セルロース	6 0 °C 3 日	7 . 3 0	黄褐色
	1 4 日	1 2 . 4 5	褐 色
D-マンニトール	6 0 °C 3 日	1 . 9 8	白 色
	1 4 日	3 . 0 0	微帯黄白色

(ΔE ：吸光度変化)

顆粒の保存安定性は、球形粒成分として結晶セルロースよりもD-マンニトール

ルを主成分として用いた場合の方が著しく高いことが判明した。

産業上の利用可能性

以上に説明した本発明の単一物質球形粒は、糖アルコール、ビタミンC、塩化ナトリウムなどの結晶を主成分としているので、従来の蔗糖（又は蔗糖と澱粉との混合物）を用いた球形粒に比べて低カロリーあるいはノンカロリーであるという利点がある。また、水に溶解難い結晶セルロースを主成分とする球形粒のように崩壊が全く起こらないという難点もなく、適度の崩壊性を有することから、溶出制御医薬の核として理想的な特性を具備する球形粒である。

また、固定化処理による表面平滑化により、球形粒の上にコーティングする薬剤や溶出制御層のコーティング厚さの均一化がはかられ、従って厚さによって溶出速度が変化する溶出制御層の厚さのコントロールや有効血中濃度を担保する薬剤量のコントロールが可能となり、徐放性製剤として最適な設計ができるようになった。

本発明の単一物質球形粒は、その表面を固定化処理していることにより、表面平滑度にすぐれ、摩損しにくい球形粒となったため、徐放性製剤等を製造する際、造粒効率あるいはコーティング効率が上がり、生産性の向上と原価低減が見込まれるという利点をもっている。

また、球形粒中に薬剤を入れられるようになったため、球形粒の上にコーティングする薬剤層及び溶出制御層をそれぞれ2層にすれば、合わせて3層の徐放性薬剤となり、溶解性のpH依存性を何段階かに変えた制御層を設けることにより、今までにない徐放性製剤ができるようになった。

本発明の糖アルコール球形粒や塩化ナトリウム球形粒は、単一物質のみであるかあるいは単一物質の比率がきわめて高いため、薬物との反応が少なく、球形粒中に薬物を入れられる長所をもっている。特に単一物質単独の構成で表面が平滑な球形粒は従来製造できず、本発明により初めて医薬業界へ提供できるものである。

本発明の糖アルコール球形粒や塩化ナトリウム球形粒からなる単一物質単独も

いは少なく、球形粒中に食品や食品添加物を入れられる長所をもっている。特に単一物質単独の構成で表面が平滑な球形粒は従来製造できなかったものであり、本発明により初めて食品業界へ提供できるものである。

本発明のビタミンC球形粒はビタミンC単独あるいはビタミンCの比率がきわめて高く、その表面が平滑な球形粒は従来製造できず、本発明により初めて医薬業界や食品業界へ提供できるものである。

請 求 の 範 囲

1. 飽和水溶液の粘度が10mPa・s以下である水溶性単一物質を95重量%以上含有する粒子を造粒してなるアスペクト比が1.2以下の球形であって、集合体のかさ密度が0.65g/ml以上、安息角35度以下であることを特徴とする球形粒。
2. 飽和水溶液の粘度が10mPa・s以下である水溶性単一物質を95重量%以上含有する結晶粒子を造粒してなるアスペクト比が1.2以下の球形であって、集合体のかさ密度が0.65g/ml以上、安息角35度以下であり、かつ摩損度1.0%以下であることを特徴とする球形粒。
3. 前記単一物質は、糖アルコール、ビタミンC及び塩化ナトリウムの群より選ばれた1種であることを特徴とする請求項1又は2に記載の球形粒。
4. 前記糖アルコールは、D-マンニトール及び／又はエリスリトールであることを特徴とする請求項3に記載の球形粒。
5. 前記ビタミンCは、L-アスコルビン酸及び／又はL-アスコルビン酸ナトリウムであることを特徴とする請求項3に記載の球形粒。
6. 前記単一物質は、キシリトールを95重量%以上含有する物質からなることを特徴とする請求項1に記載の球形粒。
7. 飽和水溶液の粘度が10mPa・s以下である水溶性の単一物質粉末を造粒して得られる単一物質造粒粒子を核として遠心転動装置の処理容器内の回転円板上に仕込み、容器内にスリットエアを供給しながら回転円板を回転させつつ、核である単一物質造粒物に対して単一物質粉末を散布しながら、水、該単一物質の水溶液及び水溶性高分子の希薄水溶液からなる群から選ばれた1種を噴霧して湿潤球形粒を製造する工程と、得られた湿潤球形粒を流動層装置で該単一物質の水溶液及び／又は水溶性高分子の希薄水溶液を噴霧しながら乾燥する固定化処理工程とからなることを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の球形粒の製造方法。

8. 飽和水溶液の粘度が10mPa・s以下である水溶性の単一物質の結晶粒子を核として遠心転動装置の処理容器内の回転円板上に仕込み、容器内にスリットエア

を供給しながら回転円板を回転させつつ、核である単一物質に対して該単一物質の粉末状粒子を散布しながら、水、該単一物質の水溶液及び水溶性高分子の希薄水溶液から選ばれた少なくとも1種を噴霧して湿潤球形粒を製造する工程と、得られた湿潤球形粒を流動層装置で該単一物質の水溶液及び／又は水溶性高分子の希薄水溶液を噴霧しながら乾燥する固定化処理工程とからなることを特徴とする、前記請求項1～6のいずれか1項に記載の球形粒の製造方法。

9. 塩化ナトリウム結晶粒子を核として遠心転動装置の処理容器内の回転円板上に仕込み、容器内にスリットエアを供給しながら回転円板を回転させつつ、塩化ナトリウム結晶粒子に対して予め粉碎された塩化ナトリウム結晶微粒子を散布しながら、水、塩化ナトリウム水溶液及び水溶性高分子の希薄水溶液から選ばれた少なくとも1種を噴霧して湿潤球形粒を製造する工程と、得られた湿潤球形粒を流動層装置で乾燥することを特徴とする、塩化ナトリウムを95重量%以上含有する実質的に塩化ナトリウム結晶体微粒子の集合体からなる球形粒の製造方法。

10. キシリトール結晶粒子を核として遠心転動装置の処理容器内の回転円板上に仕込み、容器内にスリットエアを供給しながら回転円板を回転させつつ、核であるキシリトールの結晶粒子に対してキシリトールの粉末を散布しながら、水、該キシリトールの水溶液及び水溶性高分子の希薄水溶液から選ばれた少なくとも1種を噴霧して湿潤球形粒を製造する工程と、得られた湿潤球形粒を流動層装置で、シエラックを含む含水エタノール又は酢酸ビニル樹脂を含む酢酸エチルのいずれかを噴霧しながら乾燥する固定化処理工程とからなることを特徴とする、実質的にキシリトール結晶体粒子からなる球形粒の製造方法。

11. 単一物質がD-マンニトール及び／又はエリスリトールであることを特徴とする、請求項7又は8に記載の球形粒の製造方法。

12. 単一物質がL-アスコルビン酸及び／又はL-アスコルビン酸ナトリウムであることを特徴とする、請求項7又は8に記載の球形粒の製造方法。

13. 請求項1～6のいずれか1項に記載の球形粒からなることを特徴とする、食品用球形粒。

14. 請求項1～6のいずれか1項に記載の球形粒からなることを特徴とする食品製造における造粒コーティング用球形粒。

15. 請求項1～6のいずれか1項に記載の球形粒からなることを特徴とする、医薬製造における造粒コーティング用球形粒。

16. 糖アルコールを含有する球形粒からなることを特徴とする、請求項15に記載の医薬製造における造粒コーティング用球形粒。

17. 請求項15又は16に記載の球形粒を含有することを特徴とする医薬。

18. 医薬成分として、塩酸フェニルプロパノールアミンを含有することを特徴とする、請求項17に記載の医薬。

19. 前記医薬が顆粒剤又はカプセル剤であることを特徴とする、請求項17又は18に記載の医薬。

20. 請求項15又は16に記載の造粒コーティング用球形粒を担体として用いることを特徴とする、医薬の製造方法。

図 1

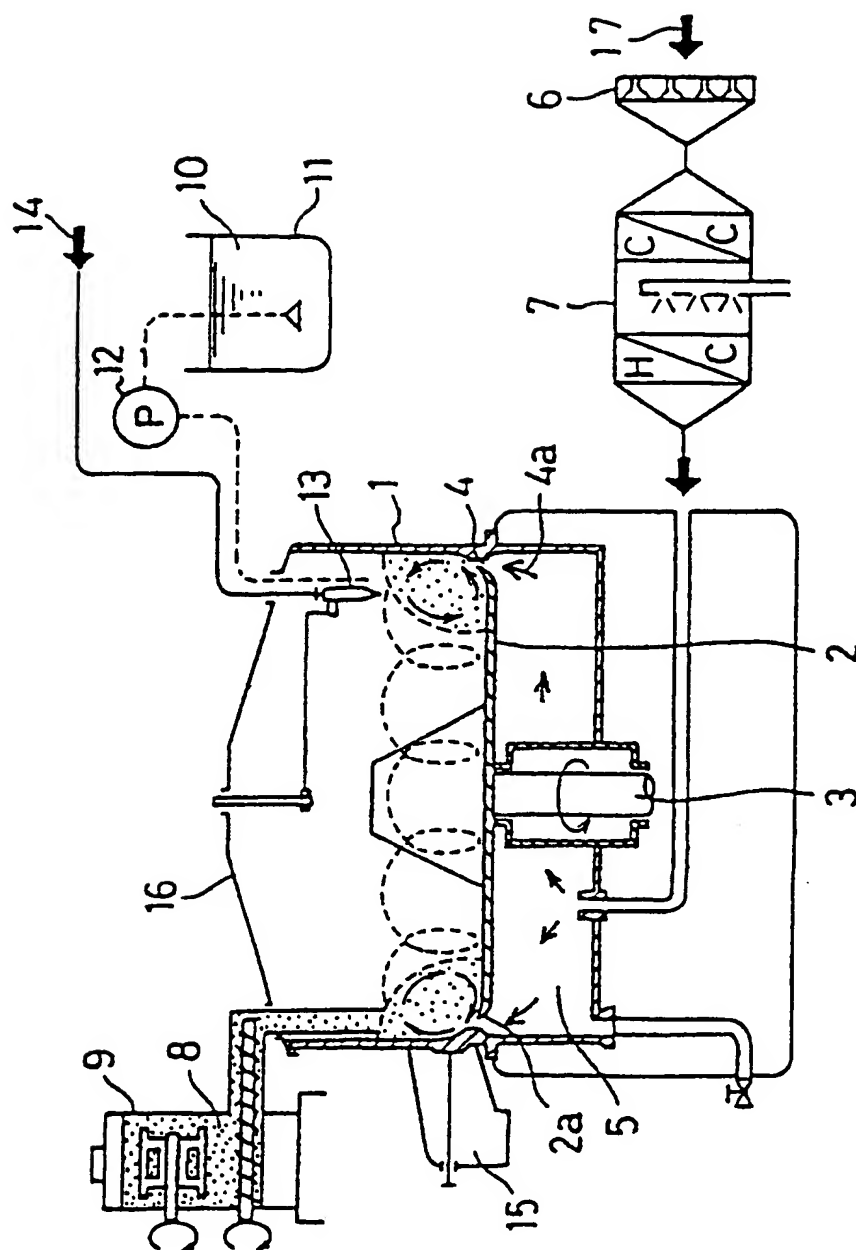


図 2

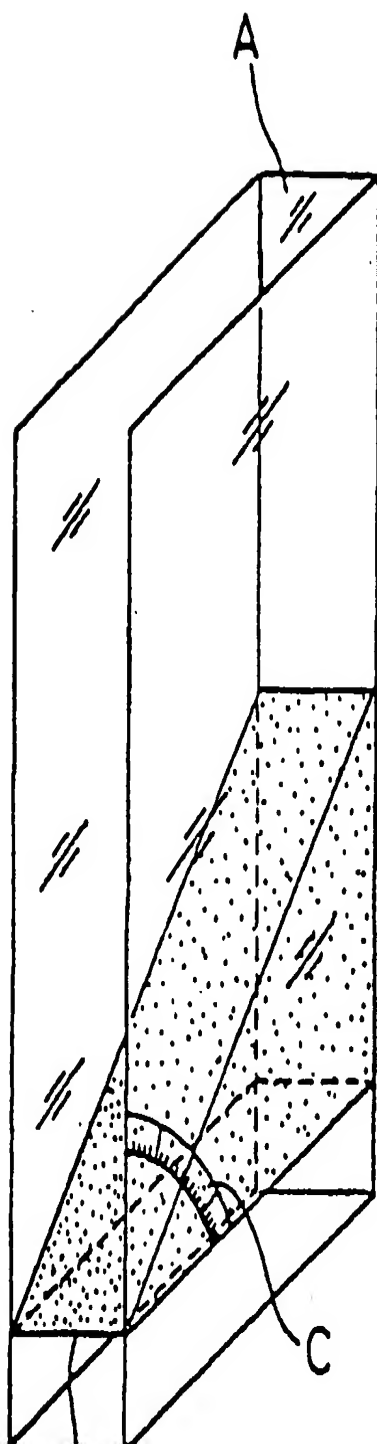


図 3

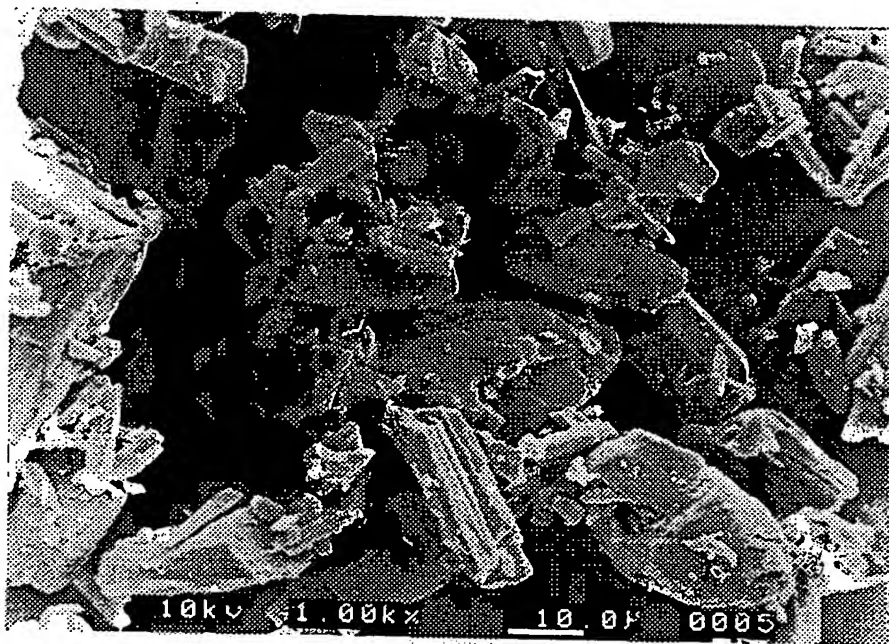


図 4

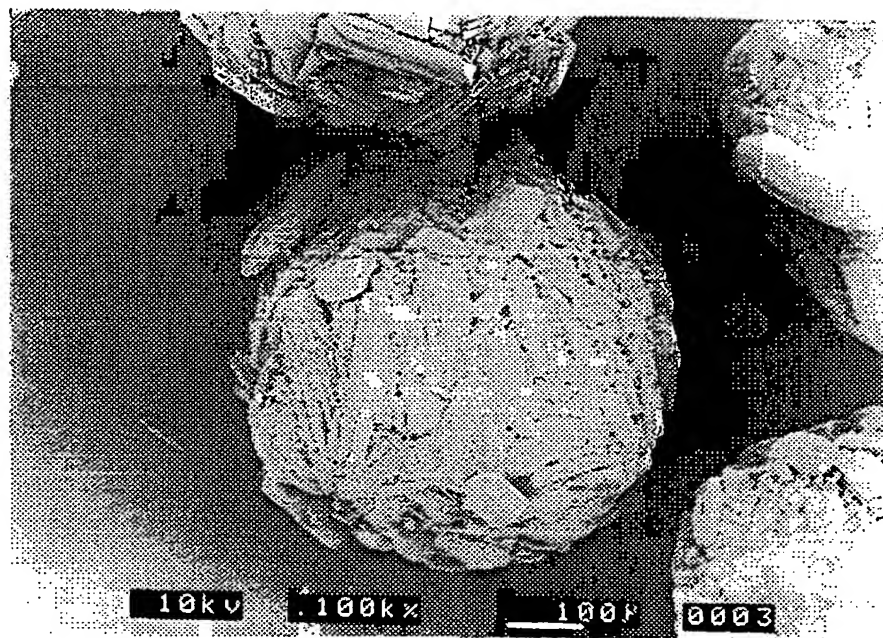


図 5



図 6

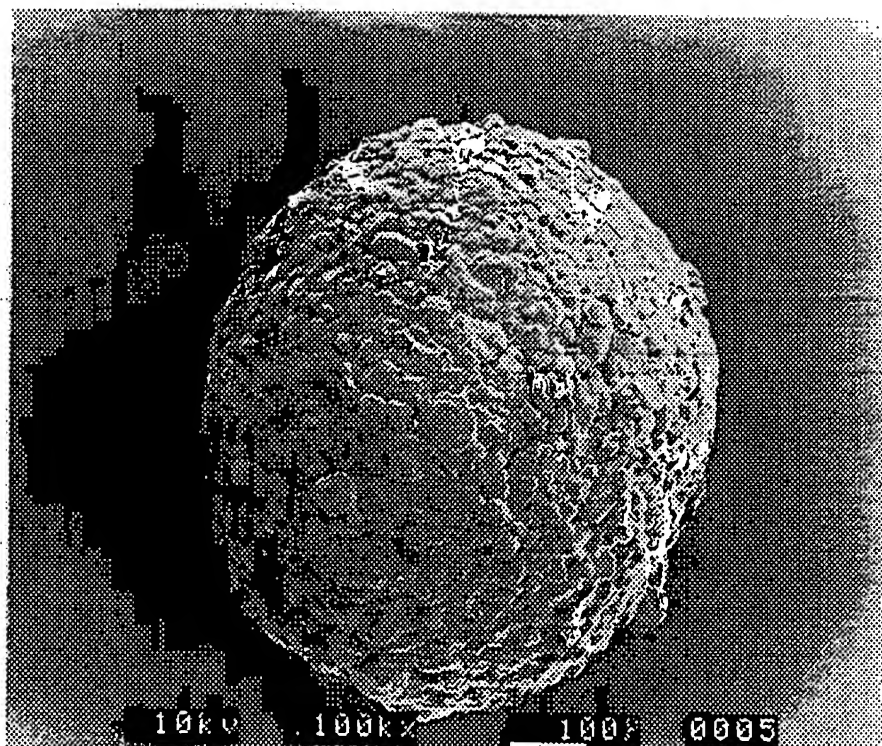


図 7

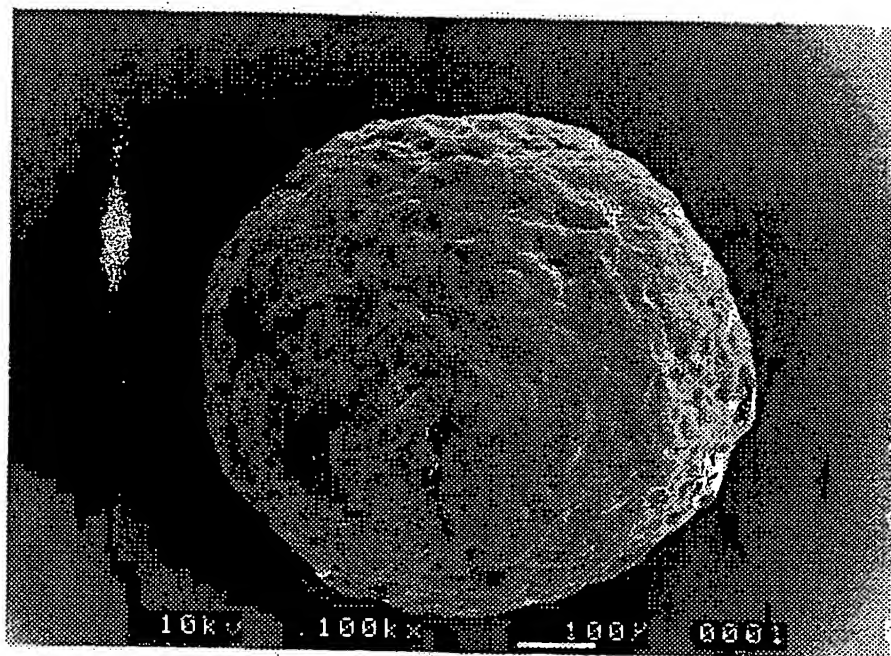
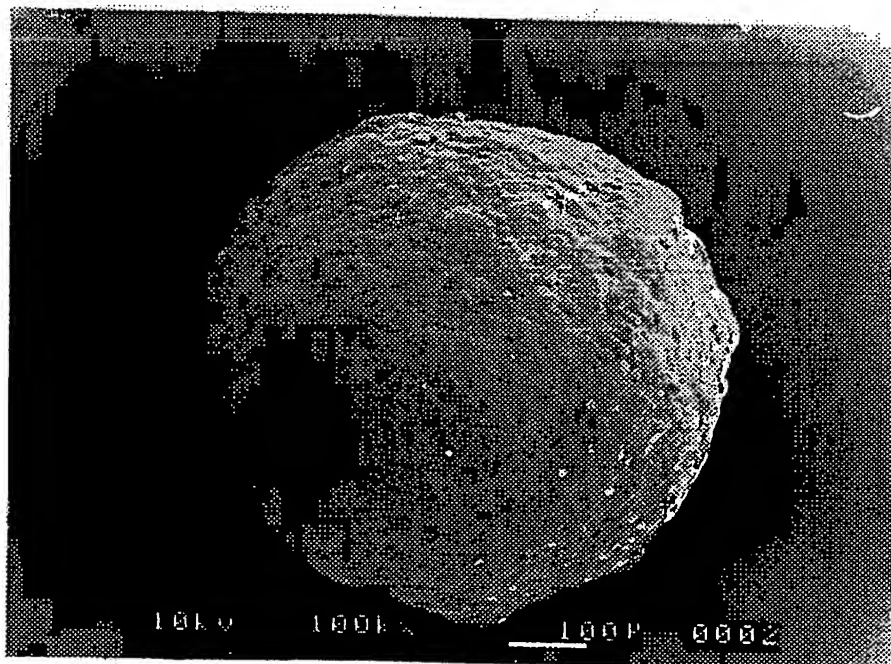


図 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K9/16, 9/48, 47/02, 47/26, A61J3/06, B01J2/14, 2/00, A23L1/22, 1/30, 1/302, A23P1/02, 1/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K9/16, 9/48, 47/02, 47/26, A61J3/06, B01J2/14, 2/00, A23L1/22, 1/30, 1/302, A23P1/02, 1/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 6-205959, A (Freund Industrial Co., Ltd.), 26 July, 1994 (26. 07. 94) & DE, 4400295, A & NL, 9400048, A & US, 5618562, A	1, 2, 7, 8, 13-15, 17, 20 3-6, 9-12, 16, 18, 19
P, X A	JP, 9-263589, A (Freund Industrial Co., Ltd.), 7 October, 1997 (07. 10. 97) & EP, 786526, A & US, 5792507, A	1, 2, 7, 8, 13-15, 17, 20 3-6, 9-12, 16, 18, 19
A	JP, 5-229961, A (Freund Industrial Co., Ltd.), 7 September, 1993 (07. 09. 93) (Family: none)	1-20
A	JP, 9-175999, A (Freund Industrial Co., Ltd.), 8 July, 1997 (08. 07. 97) (Family: none)	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
26 October, 1998 (26. 10. 98)

Date of mailing of the international search report
4 November, 1998 (04. 11. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03298

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-192074, A (Nordmark Arzneimittel GmbH.), 12 July, 1994 (12. 07. 94) & DE, 4231493, A & EP, 590382, A & CA, 2105002, A & US, 5453280, A	1-20
A	JP, 7-173050, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 11 July, 1995 (11. 07. 95) & EP, 452862, A & AU, 9175043, A & CN, 1055875, A & KR, 9305322, B	1-20
A	JP, 5-229961, A (Freund Industrial Co., Ltd.), 7 September, 1993 (07. 09. 93) (Family: none)	1-20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A 61 K 9/16, 9/48, 47/02, 47/26, A 61 J 3/06,
B 01 J 2/14, 2/00, A 23 L 1/22, 1/30, 1/302, A 23 P 1/02, 1/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A 61 K 9/16, 9/48, 47/02, 47/26, A 61 J 3/06,
B 01 J 2/14, 2/00, A 23 L 1/22, 1/30, 1/302, A 23 P 1/02, 1/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 6-205959, A (フロイント産業株式会社), 26日. 7月. 1994年 (26. 07. 94)	1, 2, 7, 8, 13-15, 17, 20
A	&DE, 4400295, A &NL, 9400048, A &US, 5618562, A	3-6, 9-12, 16, 18, 19
P, X	J P, 9-263589, A (フロイント産業株式会社), 7日. 10月. 1997年 (07. 10. 97)	1, 2, 7, 8, 13-15, 17, 20
A	&EP, 786526, A &US, 5792507, A	3-6, 9-12, 16, 18, 19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 10. 98

国際調査報告の発送日

04.11.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星 野 紹 英 印

4 C

8 2 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 5-229961, A (フロイント産業株式会社), 7日. 9月. 1993年 (07. 09. 93) (ファミリーなし)	1-20
A	J P, 9-175999, A (フロイント産業株式会社), 8日. 7月. 1997年 (08. 07. 1997) (ファミリーなし)	1-20
A	J P, 6-192074, A (ノルトマルク アルツナイミッテル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング), 12日. 7月. 1994 (12. 07. 94) &DE, 4231493, A &EP, 590382, A &CA, 2105002, A &US, 5453280, A	1-20
A	J P, 7-173050, A (旭化成工業株式会社), 11日. 7月. 1995 (11. 07. 95) &EP, 452862, A &AU, 9175043, A &CN, 1055875, A &KR, 9305322, B	1-20
A	J P, 5-229961, A (フロイント産業株式会社), 7日. 9月. 1993 (07. 09. 93) (ファミリーなし)	1-20